

Fritz Eiden und Claus Schmiz

Tetrahydrodipyrano-phthalazine und Tetrahydrodipyrano-benzoxazine

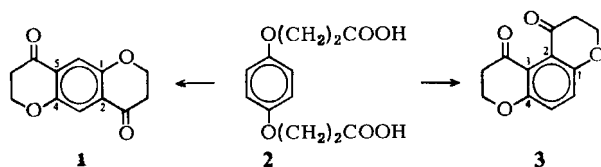
Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 12. Dezember 1975)

Das Tetrahydrodipyranobenzol-dion 3 reagiert mit Hydrazin zum Tetrahydrodipyrano-phthalazin 4a, von dem Derivate dargestellt werden. Mit Hydroxylamin in alkoholischer Lösung entstehen aus 3 die Hydroxy- bzw. Alkoxy-tetrahydrodipyrano-benzoxazine 10a–d.

Tetrahydrodipyranophthalazines and Tetrahydrodipyranobenzoxazines¹⁾

Tetrahydrodipyranobenzenedione 3 reacts with hydrazine to yield the tetrahydrodipyranophthalazine 4a from which derivatives are prepared. Hydroxy- and alkoxytetrahydrodipyranobenzoxazines 10a–d can be obtained from 3 and hydroxylamine in alcoholic solution.

Bei der Cyclisierung von 1,4-Bis-(hydroxycarbonyläthoxy)benzol 2 mit Polyphosphorsäure entsteht das Tetrahydrodipyrano[1,2-b:4,3-b']benzol-dion 3 neben einer sehr geringen Menge des [1,2-b:4,5-b'] Isomers 1²⁾.



Wir fanden nun, daß 3 mit Hydrazin quantitativ zum Tetrahydrodipyrano-phthalazin 4a reagiert.

4a kondensierte mit Benzaldehyd zum Bisbenzyliden-Derivat 4b, mit Bromsuccinimid bzw. mit Brom entstanden die Dibrom- bzw. Tetrabrom-Abkömmlinge 4d bzw. 4e. Mit Phosphorpentachlorid bildete sich das Tetrachlor-Derivat 4f, das sich mit Natriummethanolat zum Dichlor-dimethoxy-Derivat 4g umsetzte. Reaktion mit Salpetersäure/Schwefelsäure führte zum Dinitrophthalazin 4c.

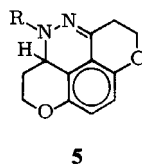
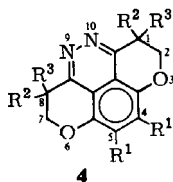
Mit Lithiumalanat ließ sich in 4a eine Azomethingruppe hydrieren und es entstand 5a. Mit Zink, Essigsäure/Acetanhydrid bildete sich 5b und nach dem Einwirken

1 64. Mitt. über Untersuchungen an Pyronen und Pyridonen; 63. Mitt.: F. Eiden und R. Wendt, Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 70 (1976).

2 F. Eiden und C. Schmiz, Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 529 (1976).

von Zinn/Salzsäure auf **4a** wurde das Aminoketon **6a** isoliert, das beim Erhitzen in Acetanhydrid das Amid **6b** bildete.

FORMELSCHEMA I



a: $R^1, R^2, R^3 = H$

b: $R^1 = H, R^2 + R^3 = CHC_6H_5$

c: $R^1 = NO_2, R^2, R^3 = H$

d: $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Br$

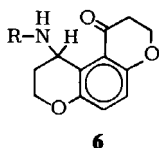
e: $R^1 = H, R^2, R^3 = Br$

f: $R^1 = H, R^2, R^3 = Cl$

g: $R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = OCH_3$

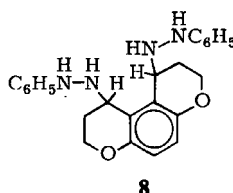
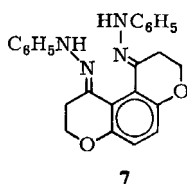
a: $R = H$

b: $R = COCH_3$



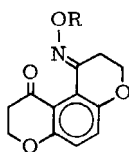
a: $R = H$

b: $R = COCH_3$

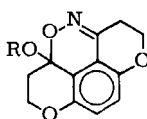


3 setzte sich mit Phenylhydrazin zum Bis-phenylhydrazon **7** um, das sich mit Lithiumalanat zum Bis-phenylhydrazin-Derivat **8** hydrieren ließ. Während **3** bei längerem Erhitzen mit einer genügenden Menge Hydroxylamin in alkoholischer Lösung zum Bisoxim reagierte²⁾, führte die Umsetzung mit einem Überschuß an Hydroxylamin bei Raumtemperatur und kurzer Reaktionszeit quantitativ zum Hydroxy-tetrahydrodipyrano-benzoxazin **10a**. Bei kurzem Erwärmen oder Verwendung einer äquivalenten Hydroxylaminmenge und längerem Erhitzen bildeten sich die entsprechenden Alkoxy-Derivate **10b–d**.

FORMELSCHEMA II

**9**

- a:** R = H
b: R = COCH₃

**10**

- a:** R = H
b: R = C₂H₅
c: R = C₃H₇(n)
d: R = C₃H₇(i)
e: R = COCH₃

Gegen eine Formulierung als Monoxim **9a** bzw. Monoximäther (**9**, R = Alkyl) sprechen die IR-Spektren, bei denen Carbonylbanden fehlen, sowie die NMR-Spektren, bei denen die Signale für die Protonen in 3-Stellung der Pyranringe ohne eine benachbarte C=O- oder C=N-Bindung zu höherem Feld verschoben sind und die damit den Spektren von **5a** und **b** sowie **6a** und **b** ähneln, während bei Spektren der Verbindungen **1**, **3** und **4a** die 3H-Signale der beiden Pyranringe an gleicher Stelle bei vergleichsweise niederem Feld liegen. Die Verbindungen des Typs **10** reagierten mit Natriumborhydrid nicht, während Carbonylverbindungen wie **1** und **3** sich mit diesem Reagens leicht in die entsprechenden Alkohole überführen ließen³⁾. Aus **10a** entsteht bei Erhitzen in Äthanol-Salzsäure das Äthoxy-Derivat **10b**. Ein auch diskutierbares Tetrahydrodipyranohydroxyisoindol-N-oxid ist auszuschließen, da sich **10a** beim Erhitzen mit Phosphortrichlorid in Chloroform nicht veränderte.

Mit Acetanhydrid reagierte **10a** zu einem Acetyl-Derivat, dessen IR-Spektren (Banden bei 1755 und 1675 cm⁻¹) und NMR-Spektren (vier Pyran-Protonen bei niederem Feld) zu einem Monoximester **9b** passen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

1,2,7,8-Tetrahydro-dipyrano[4,3,2-cd : 2',3',4'-hi]phthalazin (4a)

5,0 g 3²⁾ und 20,0 g Hydrazinhydrat wurden 2 h bei 20° gerührt. Dann wurde auf Eis gegeben und der Niederschlag aus Dioxan umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 249°. Ausb. 97 % d. Th. C₁₂H₁₀N₂O₂ Ber.: C 67,28 H 4,71 N 13,08 Mol.-Masse 214,2; Gef.: C 67,05 H 4,64 N 13,17 Mol.-Masse 214 (ms).

3 Über diese Reaktionen berichten wir an anderer Stelle

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 355, 237 \text{ nm}$. IR(KBr): es fehlen NH- und C=O-Banden. NMR (CDCl_3): $\delta = 3,43 \text{ (t, 4H)}, 4,60 \text{ (t, 4H)}$ und $7,23 \text{ ppm (s, 2H)}$.

1,8-Dibenzyliden-1,2,7,8-tetrahydro-dipyranophthalazin (4b)

0,2 g 4a und 5,0 g Benzaldehyd wurden auf 130° erhitzt. Dann wurde nach Zugabe von 6 Tropfen 37proz. HCl 30 min bei 130° gerührt und i. Vak. abdestilliert. Das nach Abkühlen ausgefallene Produkt wurde aus n-Butanol umkristallisiert. Orangefarbene Kristalle, Schmp. 242° . Ausb. 88 % d. Th. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ Ber.: C 79,98 H 4,65 N 7,17 Mol.-Masse 390,4; Gef.: C 80,19 H 4,90 N 7,17 Mol.-Masse 390 (ms).

NMR (CDCl_3): $\delta = 5,40 \text{ (d, J = 1 Hz, 4H)}, 7,23 \text{ (s, 2H)}, 7,48 \text{ (s, 10H)}$ und $8,40 \text{ ppm (s, breit, 2H)}$.

4,5-Dinitro-2,3,7,8-tetrahydro-dipyranophthalazin (4c)

0,40 g 4a wurden mit 10 ml 98proz. HNO_3 und 12 ml konz. H_2SO_4 3 h bei 20° gerührt. Dann wurde auf Eis gegeben, unter Kühlung mit 3N NaOH alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Gelbe Kristalle (Methanol), Schmp. über 330° . Ausb. 44 % d. Th. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_6$ Ber.: C 47,38 H 2,65 N 18,42 Mol.-Masse 304,2; Gef.: C 47,40 H 2,83 N 18,29 Mol.-Masse 304 (ms).

NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3,58 \text{ (t, 4H)}$ und $4,83 \text{ (t, 4H)}$.

1,8-Dibrom-1,2,7,8-tetrahydro-dipyranophthalazin (4d)

1,0 g 4a, 1,6 g Bromsuccinimid und 0,9 g Azobisisobutyronitril wurden in 50 ml trockenem CCl_4 unter Rühren 90 min rückfließend erhitzt. Dann wurde heiß abgesaugt, der Rückstand mit heißem Wasser gewaschen und aus CHCl_3 oder Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 135° (Zers.). Ausb. 15 % d. Th. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ Ber.: C 38,74 H 2,17 Br 42,96 N 7,53 Mol.-Masse 372,0; Gef.: C 38,21 H 2,02 Br 44,24 N 7,17 Mol.-Masse 372 (ms).

NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 4,88 \text{ (m, 4H)}, 5,95 \text{ (m, 2H)}, 7,59 \text{ ppm (s, 2H)}$.

1,1,8,8-Tetrabrom-1,2,7,8-tetrahydro-dipyranophthalazin (4e)

Zu einer Lösung von 1,7 g 4a in 50 ml trockenem CHCl_3 wurden bei 45° innerhalb von 2 h 2,5 g Br_2 in 15 ml CHCl_3 getropft. Dann wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle. Schmp. 216° (Zers.). Ausb. 79 % d. Th. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2$ Ber.: C 27,20 H 1,14 N 5,29 Br 60,33 Mol.-Masse 529,8; Gef.: C 28,13 H 1,49 N 6,42 Br 58,11 Mol.-Masse 529 (ms).

NMR (CDCl_3): $\delta = 4,91 \text{ (s, 4H)}, 7,62 \text{ ppm (s, 2H)}$.

1,1,8,8-Tetrachlor-1,2,7,8-tetrahydro-dipyranophthalazin (4f)

1,2 g 4a und 6,0 g PCl_5 wurden in 40 ml trockenem Benzol 4 h unter Rühren rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Eis versetzt, zum Sieden erhitzt und heiß abfiltriert. Gelbe Kristalle (n-Butanol), Schmp. 232° (Zers.). Ausb. 77 % d. Th. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_2$ Ber.: C 40,95 H 1,72 N 7,96 Cl 40,29 Mol.-Masse 352,0; Gef.: C 40,87 H 1,70 N 8,04 Cl 40,18 Mol.-Masse 352 (ms).

NMR (CDCl_3): $\delta = 4,83 \text{ (s, 4H)}, 7,53 \text{ ppm (s, 2H)}$.

1,8-Dichlor-1,8-dimethoxy-1,2,7,8-tetrahydro-dipyranophthalazin (4g)

Zu einer Lösung von 0,065 g Na in 5,0 g Methanol (trocken) wurden bei 20° 0,50 g 4f gegeben. Dann wurde 30 min gerührt, Eis zugegeben, abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe

Kristalle, Schmp. 181° (Zers.). Ausb. 75 % d. Th. $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_4$ Ber.: C 49,00 H 3,52 N 8,16 Cl 20,66 Mol.-Masse 343,2; Gef.: C 49,27 H 3,94 N 8,14 Cl 20,26 Mol.-Masse 343 (ms).
NMR ($CDCl_3$): δ = 3,62 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,47 ppm (s, 2H).

1,2,7,8,8a,9-Hexahydro-dipyrano[4,3,2-cd : 2',3',4'-hi]phthalazin (5a)

Zu 8,0 g **4a** und 50 g Tetrahydrofuran (trocken) wurden unter Kühlung 2,0 g Lithiumalanat gegeben. Dann wurde bei 20° 1 h gerührt, gekühlt und mit Eiswasser zersetzt. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Wasser (Kohlezusatz) umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 160°. Ausb. 72 % d. Th. $C_{12}H_{12}N_2O_2$ Ber.: C 66,65 H 5,59 N 12,95 Mol.-Masse 216,2; Gef.: C 66,48 H 5,11 N 13,38 Mol.-Masse 216 (ms).
NMR ($CDCl_3$): δ = 2,0–2,4 (m, 2H), 2,5–3,0 (m, 2H), 3,8–4,6 (m, 5H), 6,80 ppm (s, 2H).

9-Acetyl-1,2,7,8,8a,9-hexahydro-dipyrano[4,3,2-cd : 2',3',4'-hi]phthalazin (5b)

0,5 g **4a** wurden in je 10 ml Eisessig und Acetanhydrid mit 4,0 g granul. Zink 4 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand sc gereinigt (Silicagel Woelm, Benzol/Aceton 98 : 2). Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 145°. Ausb. 49 % d. Th. $C_{14}H_{14}N_2O_3$ Ber.: C 65,11 H 5,46 N 10,85 Mol.-Masse 258,3; Gef.: C 65,17 H 5,50 N 10,82 Mol.-Masse 258 (ms).
IR (KBr): 1675 cm^{-1} (CO). NMR ($CDCl_3$): δ = 1,8–2,5 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 3,3–3,7 (m, 1H), 4,1–4,6 (m, 4H), 4,95 u. 5,10 (dd, 1H), 6,80 ppm (s, 2H).

4-Amino-2,3,6,7-tetrahydro-benzo[1,2-b : 4,3-b']4H, 5H-dipyran-5-on (6a)

0,4 g **4a** wurden in 15 ml 20proz. Salzsäure mit 1,0 g granul. Zinn 5 h rückfließend erhitzt. Dann wurde mit 3N NaOH alkalisch gemacht, mit $CHCl_3$ extrahiert, der $CHCl_3$ -Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ligroin umkristallisiert. Farblose, flockige Kristalle, Schmp. 77°. Ausb. 15 % d. Th. $C_{12}H_{13}NO_3$ Ber.: C 65,74 H 5,98 N 6,39 Mol.-Masse 219,2; Gef.: C 65,86 H 5,85 N 6,44 Mol.-Masse 219 (ms).
NMR ($CDCl_3$): δ = 1,8–2,2 (m, 4H, $+D_2O$ = 2H), 2,6–3,0 (m, 2H), 4,1–4,7 (m, 5H), 6,82 u. 7,18 ppm (dd, 2H).

4-Acetamido-2,3,6,7-tetrahydro-benzo[1,2-b : 4,3-b']4H, 5H-dipyran-5-on (6b)

0,5 g **5a** wurden mit 5 ml Acetanhydrid einige min geschüttelt. Der Niederschlag wurde aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 268°. Ausb. 87 % d. Th. $C_{14}H_{15}NO_4$ Ber.: C 64,36 H 5,79 N 5,36 Mol.-Masse 261,3; Gef.: C 63,85 H 6,12 N 5,22 Mol.-Masse 261 (ms).
NMR ($DMSO-D_6$): δ = 1,80 (s, 3H), 1,8–2,3 (m, 1H), 2,4–2,9 (m, 4H), 3,9–4,6 (m 4H), 5,60 (m, 1H), 7,02 u. 7,22 ppm (dd, 2H).

2,3,6,7-Tetrahydro-benzo[1,2-b : 4,3-b']4H, 5H-dipyran-4,5-dion-diphenylhydrazon (7)

1,0 g **3** und 4,0 g Phenylhydrazin wurden 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde auf Eis gegossen und 2 Tage bei 5° stehen gelassen. Der Rückstand wurde mit ca. 5 ml Äthanol versetzt, es wurde zum Sieden erhitzt, nach 2 h bei 0° abgesaugt und aus n-Butanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 186° (n-Butanol). Ausb. 73 % d. Th. $C_{24}H_{22}N_4O_2$ Ber.: C 72,34 H 5,57 N 14,06 Mol.-Masse 398,5; Gef.: C 72,37 H 5,36 N 14,35 Mol.-Masse 398 (ms).

4,5-Diphenylhydrazino-2,3,6,7-tetrahydro-benzo[1,2-b : 4,3-b']4H, 5H-dipyran (8)

0,25 g **7** wurden mit 0,10 g Lithiumalanat in 30 ml Tetrahydrofuran 90 min bei 20° gerührt. Dann wurde mit Eis zersetzt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus

Äthanol umkristallisiert. Gelbliche Kristalle, Schmp. 230° (Zers.). Ausb. 39 % d. Th. $C_{24}H_{26}N_4O_2$ Ber.: C 71,62 H 6,51 N 13,92 Mol.-Masse 402,5; Gef.: C 71,97 H 6,21 N 14,24 Mol.-Masse 402 (ms).

8a-Hydroxy-1,2,7,8-tetrahydro-dipyran[4,3,2-cd : 2',3',4'-hi]1H-2,3-benzoxazin (10a)

0,25 g 3 (fein gepulvert), 0,16 g $NH_2OH \cdot HCl$ und 0,5 g K_2CO_3 (fein gepulvert) wurden in 30 ml Methanol 45 min bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 50 g zerkleinertem Eis verrührt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Farblose Substanz, Schmp. 194° (Dioxan, plötzl. Zers.). Ausb. 97 % d. Th. $C_{12}H_{11}NO_4$ Ber.: C 61,80 H 4,75 N 6,01 Mol.-Masse 233,2; Gef.: C 61,87 H 4,72 N 6,00 Mol.-Masse 233 (ms). NMR ($DMSO-d_6$): δ = 2,23 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 4,42 (m, 4H), 6,85 u. 7,02 ppm (dd, 2H). IR (KBr): 3200 cm^{-1} (OH).

8a-Äthoxy-1,2,7,8-tetrahydro-dipyran[4,3,2-cd : 2',3',4'-hi]1H-2,3-benzoxazin (10b)

1,20 g 3, 0,38 g $NH_2OH \cdot HCl$ und 1,0 g K_2CO_3 wurden in 30 ml Äthanol 1 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft, Eis hinzugegeben und 24 h stehen gelassen. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 108°, Ausb. 68 % d. Th. $C_{14}H_{15}NO_4$ Ber.: C 64,36 H 5,79 N 5,36 Mol.-Masse 261,3; Gef.: C 64,32 H 5,52 N 5,36 Mol.-Masse 261. NMR ($CDCl_3$): δ = 1,22 (t, 3H), 2,0–2,6 (m, 2H), 2,8–3,2 (m, 2H), 3,73 (q, 2H), 4,3–4,6 (m, 4H), 6,92 ppm (s, 2H).

8a-n-Propoxy-1,2,7,8-tetrahydro-dipyran[4,3,2-cd : 2',3',4'-hi]1H-2,3-benzoxazin (10c)

Aus 3, $NH_2OH \cdot HCl$, K_2CO_3 und n-Propanol wie bei 10b beschrieben. Schmp. (n-Propanol) 92°. Ausb. 80 % d. Th. $C_{15}H_{17}NO_4$ Ber.: C 65,44 H 6,22 N 5,09 Mol.-Masse 275,3; Gef.: C 64,91 H 5,96 N 4,93 Mol.-Masse 275. NMR ($CDCl_3$): δ = 0,90 (t, 3H), 1,3–1,8 (m, 2H), 1,85–2,55 (m, 2H), 2,65–3,20 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,25–4,6 (m, 4H), 6,95 ppm (s, 2H).

8a-i-Propoxy-1,2,7,8-tetrahydro-dipyran[4,3,2-cd : 2',3',4'-hi]1H-2,3-benzoxazin (10d)

Aus 3, $NH_2OH \cdot HCl$, K_2CO_3 und i-Propanol wie bei 10b beschrieben. Schmp. (i-Propanol) 123°. Ausb. 62 % d. Th. $C_{15}H_{17}NO_4$ Ber.: C 65,44 H 6,22 N 5,09 Mol.-Masse 275,3; Gef.: C 65,53 H 6,31 N 5,06 Mol.-Masse 275.

4-Acetoximino-2,3,6,7-tetrahydro-benzo[1,2-b : 4,3-b']4H, 5H-dipyran-5-on (9b)

0,5 g 10a wurden in 15 ml Acetanhydrid 10 h bei 70° gerührt. Nach 1 Tag bei –10° wurde abgesaugt. Schmp. 210°, Ausb. 54 % d. Th. $C_{14}H_{13}NO_5$ Ber.: C 61,09 H 4,76 N 5,09 Mol.-Masse 275,3; Gef.: C 60,61 H 4,71 N 4,83 Mol.-Masse 275. IR (KBr): 1755 cm^{-1} (CO). NMR ($CDCl_3$): δ = 2,15 (s, 3H), 2,65–3,15 (m, 4H), 4,3–4,9 (m, 4H), 7,08 ppm (s, 2H).